総 説

発癌に対する食餌、栄養の影響

柳 進, 熊澤 京子

奈良県立医科大学 生化学教室

Effects of Nutrients on Tumorigenesis

Susumu Yanagi and Kyoko Kumazawa

Department of Biochemistry, Nara Medical University

はじめに

日本における癌(悪性新生物)による死亡数は年々増加しており, 1958年には87,895名, 1968年には115,462名, 1977年には145,772名と, この20年間に2倍近い増加を示している。これに対して, 長い間死因の第1位を占めていた脳血管疾患は1970年を頂点に減少し続け, 1982年に至りついにこの順位は逆転し, 癌が死因の第1位を占めるに至った(図1)。

疫学的研究から, 癌の発生に環境因子が重要であることが明らかにされている^{1)~5)}。癌発生のパターンは国によって大きく異なり²⁾⁶⁾⁷⁾, また同一国内の地域によっても異なる^{8)~11)}。このように, 居住地域により発癌パターンが大きく異なる原因の1つに, 毎日摂取する食事や栄養が考えられる。欧米, 特にアメリカにおいては, 発癌に対する食事や栄養の影響について特に関心が深く, 多くのシンポジウムが開かれ, その成果が発表されており^{12)~14)}, また総説も多い^{15)~19)}。我が国においては, 癌原物質の多くが突然変異原物質でもあることから, エーメステストによる変異原物質のスクリーニングを利用して, 食物中の癌原物質を検出しようとする研究が進められ, 大きな成果をあげている²⁰⁾。しかし, 化学物質の発癌作用が, 毎日摂取する食物や栄養素によりどのような影響をうけるか

という問題については, 残念ながらあまり多くの研究がなされていない。

図1 主要死因の年次変動
厚生統計協会「国民衛生の動向」より作成

癌と栄養との関係について、これまで疫学的研究、動物実験、人体での観察など数多くの研究がなされている。疫学的研究については廣畑らの総説²¹⁾があるので、ここでは、動物実験を中心に、発癌に対する栄養、食料の影響についてまとめた。

発癌に対する摂取エネルギーの影響

1. エネルギー制限による発癌阻害効果

摂取エネルギーを制限すると発癌率が低下し、また腫瘍の発生する時期が遅れることを Tannenbaum は明らかにし、詳しい研究の結果をまとめている¹⁵⁾。表1は、Tannenbaum によりマウスについてまとめられたものを一部書き直したものである。摂取エネルギー制限による腫瘍発生阻害効果はかなりはっきりとしている。しかし、腫瘍の種類によっては効果がないという報告もある²²⁾²³⁾ことを、Tannenbaum はすでに指摘し

表 1 食餌制限によるマウスの腫瘍発生に対する阻害効果

腫 瘍 の 種 類	制限した成分	実験期間* (週)	マウスの系統	腫 瘍 の 発 生			
				発生率 (%)		平均発生時間 (週)	
				対照群	制限群	対照群	制限群
乳 癌・自然発生	全 食 餌	80	dba	40	2	63	71
	炭水化物・脂肪	78	C ₃ H	67	0	41	—
	炭水化物・脂肪	96	C ₃ H	100	20	35	64
	炭水化物	100	dba	54	0	74	—
	炭水化物	64	C ₃ H	58	0	47	—
肝 癌・自然発生	全食餌	58	C ₃ H	44	0	—	—
	炭水化物	62	C ₃ H	64	0	—	—
肺腺腫・原発生	全食餌	96	ABC	52	27	—	—
	全食餌	54	Swiss	48	8	—	—
	全食餌	52	Swiss	30	5	—	—
	全食餌	70	A (males)	50	30	—	—
白血病・自然発生	全食餌	110	Ak	65	10	39	62
	発 癌 剤 炭水化物・脂肪	55	dba	96	35	11	34
皮膚癌・発 癌 剤	全 食 餌	77	ABC	44	19	28	55
	全 食 餌	44	Swiss	62	40	20	27
	炭水化物	60	dba	65	22	28	38
	炭水化物	46	dba	100	71	18	39
	炭水化物	25	Rockland	82	18	—	—
	紫外線照射 炭水化物	39	C	87	7	33	37
	炭水化物	39	C	63	24	33	33
肉 腫・発 癌 剤	全食餌	42	ABC	47	15	26	32
	炭水化物	60	C ₅₇ Bl	74	44	24	28
	炭水化物	38	dba	16	2	30	—
	炭水化物	23	C	85	70	15	17

*：自然発生腫瘍ではマウスの週齢，発癌実験では最初の発癌刺激から実験終了までの週

ている¹⁵⁾。

2. 発癌抑制効果に影響を与える要因

(1) 制限の程度……自由摂食群の1/2～2/3程度に食餌を制限すると抑制効果は顕著であり、健康状態や寿命に対してはむしろ良好な影響を及ぼす。制限の程度と腫瘍発生率との関係は、S字曲線となり、自由摂食の2/3以上の摂食で効果は急激に失われる。

(2) 制限食の組成……エネルギー制限の仕方は、①実験群には対照群と同じ食餌を与えるが、量を制限する、②たん白質、ビタミン、無機質は同じであるが、炭水化物と脂肪を制限する、③炭水化物だけを制限する、などの方法がとられている。

(3) 発癌刺激の強さ……エネルギー制限効果が顕著にみられるのは、投与発癌剤の量が少ないときで、大量の発癌剤を投与すれば、ほとんどの動物に腫瘍が発生し、エネルギー制限の効果が現れにくくなる。

(4) 影響をうける腫瘍……表1にみられるように、エネルギー制限の効果は腫瘍により異なる。自然発生乳癌と良性の肝腫瘍に対しては最も有効であり、炭化水素による肉腫と皮膚癌の発生に対しては効果が極めて少なく、肺癌と白血病に対する効果はその中間である(表1)。

(5) エネルギー制限の時期と長さ……腫瘍発生に対するエネルギーの制限効果は、制限時間が長いほど大きく、その時期は発癌剤投与時よりは投与後の制限のほうが有効であることを、Tannenbaumらは明らかにしている¹⁵⁾。

これに対して、Ross and Bras²⁴⁾は、ラットの離乳時に、①自由摂食、②食餌制限、③離乳時(3週齢)以後7週間のみ食餌制限・以後自由摂食、の3群に分け、各条件下で飼育を続け、腫瘍の発生を全個体が死亡するまで観察した。食餌制限群では、ほとんど全ての腫瘍の発生が減少した。離乳後7週間のための制限群でもかなりの効果がみられ、腫瘍の種類により14～83%の抑制効果が観察された。

すなわち、造血組織やリンパ系組織の全ての腫瘍については、ほとんど効果がみられなかったが、対照的に結合組織の良性腫瘍や上皮組織の腫瘍、特に内分泌器官の腺腫に対しては離乳後の一時期の食餌制限が著しく有効であった²⁴⁾。

これらの結果から、食餌制限は長いほど有効であるが、離乳直後のように早期の制限が有効な場合や、発癌過程の後期での制限が有効な場合など、多くの機構が存在すると考えられる。

3. エネルギー制限による発癌抑制の機構

生体にとってエネルギー源は、最も重要であり、エネルギー欠乏時に与えられたたん白質は、いかに良質なものであっても、脱アミノをうけ、エネルギー源として消費されてしまうことはよく知られている。したがって、エネルギー制限の生体に与える影響は極めて複雑であり、単一の機構ではありえないであろうと推定される。

(1) ホルモン……ラットやマウスに対し、エネルギー供給量を自由摂食時の半分に制限すると、卵巢、子宮、乳房などが、下垂体切除時と同様に変化することが報告されており²⁵⁾、エネルギー制限がホルモンを介して腫瘍、特に乳癌の発生に影響を与えることが考えられる。食餌制限により、プロラクチンやゴナドトロピンが減少することが実際報告されている²⁶⁾。プロラクチンやエストロゲンによる乳癌発生促進効果については、多くの報告があり²⁷⁾、Sylvesterらは食餌投与量を自由摂食群の半分に制限すると、DMBA*による乳癌の発生量は1/3近くに減少するが、この食餌制限による乳癌抑制効果は、エストラジオール投与により阻害

*: 7,12-ジメチルベンツ(α)アントラセン

され、エストラジオールおよびプロラクチン誘発剤であるハロペリドールの同時投与により完全に阻害される²⁷⁾。したがって、エネルギー制限効果は少なくとも乳癌についてはホルモンが関与しているといえよう。離乳直後から一定期間のみの食餌制限が内分泌器官の腫瘍発生を抑制したという Ross and Bras の報告²⁴⁾は、早期の制限効果はホルモン作用との関係を示唆するものと考えられる。

(2) 肥満……エネルギーの摂取量が発癌に影響を与えるとすれば、肥満と発癌との間に何らかの関係が存在することは推定できよう。事実、幾つかの研究により体重と腫瘍に対する危険度との間に正の相関が存在することを、Shils は明らかにしている²⁸⁾。消化管、肝、性尿路²⁹⁾、子宮¹⁹⁾、乳腺³¹⁾³²⁾における腫瘍発生率と、肥満との間の相関が疫学的に観察されている。特に、乳癌に関しては多くの観察がなされており、いずれも肥満^{32)~35)}、または体重および身長を含めた身体の大きさ (body mass)³¹⁾³⁶⁾ が危険因子であった。肥満によるホルモンバランスの変化が、発癌過程に影響を及ぼすものと考えられる³¹⁾³³⁾³⁵⁾。

前述の Ross and Bras の報告では、同一の食餌群内では、全ての腫瘍について、その発生率は常に重いラットのほうが軽いラットよりも高かった²⁴⁾。

摂食制限にしても過食にしても摂食量の変化は体重に影響を与える。Tannenbaum and Silverstone³⁷⁾は、発癌に対する摂食量と体重の影響を分けて考えるため興味ある実験を行った。すなわち、マウスを約 10°C の低温で飼育するか、あるいは 0.25% の 2,4-ジニトロフェノールナトリウム、または 0.09% フッ化ナトリウムを含む飼料で動物を飼育すると、摂食量は対照群と差がないか、あるいは増加する (10~30%) にもかかわらず、マウスの成長 (体重の増加) は著しく減少する。この条件下では、マウスの自然発生乳癌および肺腺腫の発生は顕著に抑制され、また、3,4-BP* による皮膚癌および肉腫の発生の増加はみられなかった³⁷⁾。この結果から、摂食量 (エネルギー摂取量) の減少が直接腫瘍発生を抑制しているのではなく、体重の減少が関係していると考えられる。

さらに彼らは、同様の発想から、生体に代謝活性促進作用を与える甲状腺抽出物を飼料に混入し、マウスを飼育したところ、対照群より 40~50% も多く摂食したにもかかわらず、体重はほとんど変わらなく、BP による皮膚癌の発生率や腫瘍発生までの時間の短縮などに何ら影響はみられなかった³⁸⁾。この実験も摂取量が直接腫瘍発生に影響を与えるのではないことを示しているといえよう。

(3) 細胞分裂活性……Bullough は、癌化した細胞の増殖は、その組織の細胞分裂活性に左右されるという仮説を提唱した。細胞分裂活性はエネルギー制限により明らかな阻害を受け、その程度はエネルギー制限の度合に比例する。細胞分裂は、分裂に必要なエネルギー供給に利用できる炭水化物およびその中間代謝産物の量により制限される³⁹⁾という。

*

<まとめ>

摂取エネルギーの制限は、最も効果的に腫瘍発生を抑制することが知られており、その機構としてはホルモンバランスの変化と分裂のためのエネルギー供給量の減少が考えられる。

発癌に対する脂肪の影響

前述のごとく、エネルギー制限は腫瘍発生に対して抑制的に作用する。したがって、エネルギー含量の高い脂肪の摂取が腫瘍発生に影響を与えることが想像される。

*: 3,4-ベンツピレン

1. 疫学的研究

各国における1日の脂肪摂取量と、腸癌および乳癌による死亡率との間には、明らかな正の相関がみられる⁴⁰⁾。脂肪を動物性と植物性に分けてしらべると、乳癌による死亡率は動物性脂肪の摂取量との間で正の相関がみられたが、植物性脂肪とは相関がみられなかった⁴⁰⁾。

これに対して、Enigら⁴¹⁾は、アメリカにおける1日の脂肪摂取量は、1910年頃より増加しているが、その原因は植物性脂肪摂取量の増加によるものであり、動物性脂肪摂取量は頭打ち、もしくは幾分減少の傾向を示しており、これを反映して、リノール酸の摂取量が著しく増加していることを明らかにした。さらに詳しくしらべると、全癌死と最も高い相関を示したのは、飽和脂肪酸ではなく、不飽和脂肪酸のうち自然界には極めて少量しか含まれないトランス型脂肪酸含量であった⁴¹⁾。そこで彼らは、脂肪の脱臭、脱色、部分的色素添加などの加工過程で、不飽和脂肪酸が天然のシス型から、より安定なトランス型に変換が起こり、このトランス型の摂取量の増加が癌の発生に関係するという考えを発表した⁴¹⁾。

2. 発癌実験

発癌に対する脂肪の影響は、動物実験でも多く確かめられている。

古い研究については、Tannenbaum and Silverstone¹⁵⁾に詳しく紹介されているので簡単にまとめてみる。

①食餌中の脂肪含量を増加させるとある種の腫瘍の発生が促進される。②皮膚腫瘍、乳癌の発生は高脂肪食で促進されるが、原発性肺腺腫、自然発生および発癌剤による白血病に対しては影響ない。③アゾ色素による肝腫瘍の発生に対する影響は脂肪の種類により変化し、たとえば、コーン油含量を5%から20%に増加させると、肝腫瘍の発生は増加するが、lead含量を20%に増加させても影響はみられなかった¹⁵⁾。

このように、疫学的研究と異なり、高不飽和脂肪酸食のほうが発癌を促進するという報告はその後多くみられるようになった。

Carroll and Khor³⁰⁾は、ココナツ油、バター、牛脂、コーン油、大豆油、ヒマワリ油、オリーブ油、綿実油について、各20%の高脂肪食を与え、DMBAによるマウス乳癌発生への影響をしらべた。その結果、油脂の不飽和度の増加に平行して乳癌の発生が増加した。その後の研究により飽和脂肪は、少量の不飽和脂肪が共存しさえすれば不飽和脂肪と同程度に発癌促進作用を示すことが明らかとなり⁴²⁾⁴³⁾、疫学的研究と発癌実験の結果の間のくい違いが説明されるようになった。

Pearce and Dayton⁴⁴⁾は、退役軍人の家に居住する846名の男子を2組に分け、1群(対照群)にはアメリカの平均的食事(低不飽和脂肪群)を、他の群(実験群)には高不飽和脂肪食を8年間にわたり観察を行った。この期間の死亡者数は、対照群では422名中178名、そのうちアテローム動脈硬化症によるもの78名、癌によるもの17名であった。これに対して実験群では、死亡者数は424名中174名で、アテローム動脈硬化症は40名と半数近くに減少したが、癌死は31名と倍近くに増加していた。

3. 作用機構

発癌実験の結果や、移植癌の増殖に対する効果から、高脂肪食は、癌化した細胞が腫瘍にまで増殖するプロモーションの過程に影響すると考えられている⁴⁰⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾が、その作用機構については幾つかの仮説がある。①血中プロラクチンの増加によるホルモンのバランスの変化⁴⁷⁾、②不飽和脂肪酸による免疫抑制作用⁴⁸⁾⁴⁹⁾、③トランス型脂肪酸が膜成分として取り込まれ、膜の性質を変える⁴¹⁾、④糞便中へのステロイド、胆汁酸塩の排泄が増加、腸内細菌により代謝され、プロモーターが産生される⁵⁰⁾、⑤不飽和脂肪の過酸化物による⁵¹⁾、などであるが、いずれにせよ単一の機構では全ての現象を説明できないように思われる。

たん 白 質

1. 疫学的研究

各国の肉の消費量と大腸癌の発生率の間には正の相関がみられる²⁾。また、乳癌による死亡率とたん白質摂取量に関しては、動物性たん白質摂取量との間には正の相関がみられるが、植物性たん白質との間には相関はみられなかった⁵²⁾。ただ、肉類の摂取の増加にはたん白質摂取の増加のみならず脂肪摂取量の増加も伴うので、たん白質か脂肪かを区別するのは困難である。

2. 発癌実験

たん白質の影響に関する発癌実験は、脂肪に比べて少なく、相反する結果が報告されている。

たとえば、BP によるマウス皮膚癌や自然発生乳癌の発生率は、カゼイン含量の異なる(9, 18, 27, 36, 45%)半精製飼料による影響はみられなかった⁵³⁾。また、DMBA によるラット乳癌の発生は、大豆たん白食群とカゼイン食群との間では差がみられなかった⁵⁴⁾。

これに対して、たん白質による影響がみられたという報告も幾つかある。DMH* による腸癌の発生は、たん白質15および22%群では、7.5%群よりも多かった⁵⁵⁾。Tannenbaum and Silverstone の実験⁵³⁾でもカゼインは、18~45%群間では肝良性腫瘍の発生率に差はみられなかったが、9%群では他の群よりも顕著な抑制効果がみられた。

たん白質含量のみならず、飼料に添加するたん白質源による影響も報告されている。

たとえば、3-MC** によるラット乳癌の発生率は次の順序で増加がみられた。卵白アルブミン食群<市販固型食群=ラットアルブミン食群<カゼイン食群⁵⁶⁾。また、アフラトキシンによるラット肝癌発生率は、高たん白食群(20%カゼイン食)のほうが、低たん白食群(5%カゼイン食)より高く、これは高たん白食群では腹腔内に投与されたアフラトキシンが低たん白食群よりも多く肝内に残存しているためと考えられている⁵⁷⁾。これらのアフラトキシンは核内の非ヒストンたん白に結合しているという⁵⁷⁾。

これに反して、DMBA によるラット乳癌は、発癌剤投与以前の食餌たん白含量が多いと発生は抑制されるが、投与以後の食餌たん白含量によっては左右されなかった⁵⁸⁾。これは高たん白食により発癌性炭化水素の分解酵素が誘導されているため、DMBA は直ちに分解をうけ、発癌が抑制されるものと考えられている⁵⁸⁾。以上に述べたごとく、高たん白食は発癌を促進するという報告が多いが、まだ確立されたとはいえず、したがってその機構についても2, 3提唱されたのみである。

炭 水 化 物

1. 炭水化物一般

炭水化物の摂取量と発癌との関係についての研究は、ごくわずかで、それもほとんど疫学的研究に限られている。20世紀前半から半ばにかけて欧米、特にアメリカにおいて、胃癌が顕著に減少した⁵⁹⁾。同時期における食物摂取量の変化をしらべると、乳製品、肉類、油脂類、ショ糖、柑橘類、トマトなどに増加がみられたが、最も顕著なのは穀物およびジャガイモ、サツマイモなどのイモ類の減少であった⁵⁹⁾。また、乳癌による死亡率とショ糖の摂取量との間には正の相関がみられるが、ショ糖を除いた他の炭水化物の摂取量との間には弱い負の相関がみられた⁵²⁾。食事の炭水化物の増減は必ず脂肪やたん白質の減増を伴うため、いずれが重要な因子かを決定するのは難しい。

*: 1,2-ジメチルヒドラジン

** : メチルコランスレン

2. 繊維

1971年、Burkitt⁶⁰⁾は、先進国における高脂肪、低炭水化物食は必然的に繊維質が減少し、このことが原因となり大腸癌をはじめ多くの消化管の疾病を招くという考えを提唱した。同じ年に Hill ら⁶¹⁾は、“西欧型”高脂肪食は糞便中の胆汁由来のステロイドを増加させ、腸内細菌により発癌物質に変えられ、これが乳癌を増加させるという仮説⁶¹⁾を発表したことから、多くの人々が、これまで不消化物として重要視していなかった繊維質に関心を向けるようになった。

繊維質による乳癌、大腸癌抑制の作用機構は幾つか考えられているが、① 糞便のかさを増し、腸内で産生された有害物質を希釈する、② 腸の蠕動を促し、腸内における発癌物質との接触時間を短縮する、③ 高脂肪、低繊維食は腸内の滞留時間を長くし、嫌気性腸内細菌を増加させ、その結果、胆汁酸などステロイドの代謝系が変化し、発癌物質やプロモーターの産生が増加する、などが考えられている^{60)~62)}。

ビ タ ミ ン A

ビタミンAおよび関連物質（レチノイド）については、かなり多くの研究がなされている⁶³⁾。

1. 疫学的研究

癌患者の血中レチノールの濃度の調査⁶³⁾や、あらかじめ採取した血清を凍結保存し、その後5年間⁶⁴⁾あるいは13年間⁶⁵⁾に発癌した人としなかった人とを比較した結果血中レチノール濃度と癌、特に肺癌の危険率との間には逆相関が存在することが明らかにされた⁶³⁾。また、 β -カロチンの摂取量と肺癌の危険率との間にも逆相関がみられる⁶⁶⁾⁶⁷⁾。このような結果から、Peto ら⁶⁸⁾は、 β -カロチンが人における抗癌作用物質であることを詳細に論じている。

2. 発癌実験

化学発癌に対するレチノイドの抑制作用についても多くの研究があるが、それを簡単にまとめたのが表2である。これらレチノイドには、発癌抑制作用とともに、大量に投与した場合に毒性が現れることを忘れてはならない。そのためレチノイドを、① 炭化水素環、② 炭化水素側鎖、③ 末端極性基に分け、これらの構造を変化させることにより低毒性で有効な誘導体を得ようとする試みがなされた⁷³⁾⁷⁴⁾。たとえば、13-シス-ビタミンA酸は肝臓に貯蔵されず、レチノール結合たん白による輸送もうけず毒性も低い⁷¹⁾ため、よく用いられる⁷¹⁾。また、合成レチノイドであるレチニルメチルエーテルも、レチニル酢酸の半分の量で、2倍程度の抑制効果を示す⁷⁵⁾。

表 2 レチノイドによる化学発癌抑制効果

実験動物	マウス ⁶⁹⁾	ラット ⁷⁰⁾	ラット ⁷¹⁾	ラット ⁷²⁾
標的臓器	皮膚	乳腺	膀胱	肺
発癌剤	DMBA	DMBA	MNU	3-MC
実験期間	288日	210日	9ヵ月	16週
レチノイド	ビタミンA酸	レチニル酢酸	13-シス-ビタミンA酸	13-シス-ビタミンA酸
投与量	200 mg/2週	2.5 mg/日	300 ppm 飼料	3.3×10 ³ nmol/日
発癌率	18/25 : 6/32* ¹	23/50 : 11/50* ¹	13/23 : 8/23* ¹	100 : 20.9* ²

*¹: 担癌個体数/有効頭数, 非投与群: 投与群

*²: 平均腫瘍体積 (mm³)

3. 作用機構

①細胞分裂周期のうち G_1 期を特異的、かつ可逆的に抑制し、細胞増殖を阻害する⁷⁶⁾、②ビタミンAの上皮組織分化作用により癌化(脱分化)を抑制する⁷⁷⁾、③膜構造中の糖たん白⁷⁸⁾、糖脂質合成を促進し、発癌刺激により変化した膜構造を正常化する⁷⁹⁾、④細胞免疫の強化⁸⁰⁾、⑤プロモーターによる皮膚オルニチン脱炭酸酵素活性の誘導をレチノイドが阻害するので、プロモーションの段階を阻害する、などの多くの仮説がある。なお、ここでは触れなかったが、培養細胞系に対するレチノイドの作用については Lotan の詳細な総説⁸¹⁾がある。

ビ タ ミ ン C

1. 腫瘍に対する効果

Cameron and Pauling⁸²⁾は医師に見放された癌患者100名に対して、ビタミンCを1日10 gの静注10日間、以後1日1 gを経口投与し、あらゆる面でよく似た癌患者で、ビタミンC投与をうけない場合と比較した。

ビタミンC投与開始100日後の生存率は、投与群53%に対し非投与群12%、200日後で28:2.5、400日後で16:0.3とビタミンCの大量投与は著しい延命効果を示した。癌患者ではビタミンCが低下する⁸³⁾⁸⁴⁾ため、コラーゲンなどの細胞間物質の合成維持能が低下する。そこで、ビタミンCを大量投与することにより細胞間物質を回復させ、癌細胞の増殖を抑制するものと彼らは考えた⁸²⁾⁸⁵⁾。ところが、ビタミンC欠乏条件下で培養したラット平滑筋細胞により産生された細胞間物質は、正常条件下で培養された場合に比較して、人繊維肉腫による加水分解作用をうけにくいことが報告され⁸⁶⁾、彼らの仮説は証明されていない。

また、モルモットの皮下に20-MCを注射し、触知できる程度の腫瘍が発生したモルモットのみを3群に分け、1日にそれぞれ0.3、10、1,000 mgのビタミンCを投与すると、0.3 mg群では顕著な腫瘍の退縮が観察されたのに対して、1,000 mg群では腫瘍は著しく増殖したことが報告されている⁸⁷⁾。

2. ビタミンCの発癌抑制作用

第二アミンと亜硝酸は、胃液の作用により発癌性のニトロソ化合物に変換することが知られており⁸⁸⁾、この反応はビタミンCが存在すると抑制される⁸⁹⁾。たとえば、さんまのひらき(冷凍物)に亜硝酸を加え、酸性条件下で25°C、1時間保温したのち、その抽出物の突然変異原性をしらべたところ、亜硝酸添加により著しい突然変異作用が生じたが、亜硝酸添加と同時にビタミンCも添加すると、この作用はほとんど完全に阻害された⁹⁰⁾。焼き魚に大根おろしや柑橘類の汁をかけて食べることは、風味ばかりではなく、健康上からも優れた習慣であるといえよう。

ビ タ ミ ン E

抗酸化剤が化学発癌を抑制するという報告は多い⁹¹⁾。脂質の生理的抗酸化物質であるビタミンEは、第二アミンと亜硝酸からのニトロソ化合物の生成を阻害する⁹²⁾。しかし、実際に化学発癌実験によりビタミンEの発癌抑制作用を明確にしたという最近の報告はほとんどない。3-MCによるマウス肉腫は飼料に添加された α -トコフェロールにより発生が抑制された⁹³⁾が、BP投与によるマウス肉腫の発生は α -トコフェロールや他の抗酸化剤で阻害をうけなかった⁹⁴⁾。DMBAによるマウス皮膚癌の発生はセレンの投与により有意な抑制作用をうけたが、ビタミンE投与による抑制効果がみられたのは、6回の実験のうち2回だけであった⁹⁵⁾。

McCayらの最近の報告⁹⁶⁾によれば、半合成飼料でラットを飼育した場合には、DMBAによる乳癌の発生

は抗酸化剤の種類により抑制度が異なり、ビタミンEの抑制効果は全くみられなかった。

セ レ ン

1956年に生体成分として必須であるということが判明するまで、セレンは有毒物として恐れられていた⁹⁷⁾。第1次世界大戦中には癌の治療に用いられたり⁹⁷⁾、アゾ色素による肝癌の発生を抑制するというデータが得られていた⁹⁸⁾にもかかわらず、その抗腫瘍性は後年まで認識されなかった。

1. セレンの抗癌作用

Shamberger and Rudolph⁹⁹⁾は、DMBA-クロトン油によるマウスの発癌に対する抗酸化剤の影響をしらべ、セレン化ナトリウムの抗癌作用がビタミンEの700倍以上も強いことを見出した。さらに、80~100%の個体に乳癌が自然発生するマウスの系統は、0.2 ppmのセレンを含む飲水を与えると発癌率は10%に低下した¹⁰⁰⁾。その他DMHやメチルアゾキシメタノール酢酸による腸癌¹⁰¹⁾の発生や、3'-Me-DAB* による肝癌の発生¹⁰²⁾もセレンにより抑制された。疫学的にも穀物と飼料中のセレン濃度と癌死との間に逆相関が存在することが明らかにされており¹⁰³⁾、癌患者の血中セレン濃度は正常人よりも低かった¹⁰⁴⁾。

2. セレンの抗癌作用機構

セレンの自然発生癌、あるいは化学発癌に対する抑制作用の機構については幾つかの仮説が提唱されている。セレンはグルタチオン・ペーオキシダーゼの必須成分であり、過酸化化物による傷害から細胞膜や組織の障害を保護する¹⁰⁵⁾。あるいは免疫系の刺激¹⁰⁶⁾、発癌剤の突然変異原性を低下させたり¹⁰⁷⁾発癌剤の代謝系に影響する¹⁰⁸⁾。セレンの発癌抑制作用については詳しい総説がある⁹⁷⁾¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾。

お わ り に

これまで癌と関係があるといわれている栄養素のうちの幾つかを取り上げて、発癌実験、疫学的研究、およびそれら栄養素の作用機構について概括的に紹介した。

*

<まとめ>

発癌に対する栄養上の注意をまとめると次のようになる。

- (1) エネルギーの過剰摂取（肥満）に注意。
- (2) 不飽和脂肪の過剰摂取は危険要因。
- (3) たん白質の過剰摂取も危険要因。
- (4) 穀物やイモ類のこれ以上の減少に注意。
- (5) ビタミンAには抗癌作用とともに、過剰摂取による毒性もある。
- (6) 肉や魚の摂取にはビタミンCも同時に摂取。
- (7) ビタミンEの効果は有名なわりには明確なデータが少ない。
- (8) セレンについてのデータがかなり増えているが、本来微量元素であることを忘れずに。

*

日本の胃癌死亡率（人口10万対）は高く、アメリカ白人と比較する¹¹¹⁾と、54.3対8.1（男子）である。しかし、乳癌や腸癌（直腸癌を除く）は逆に日本が低く、それぞれ6.2対31.7（女子）、5.8対19.7（男子）である。

*: 3'-メチル-4-ジメルアミノアゾベンゼン

また癌全体についても、148.9対199.2と日本が低い。

癌のみならず脳心血管系疾患による死亡率も258.1対418.9と日本が非常に低い。これらが全て食事パターンの相違によるとはいえないまでも、食事パターンが非常に大きな影響を与えていることは前述した。大腸癌、乳癌、脳心血管系疾患による低い死亡率を維持しつつ、胃癌、肝癌、脳卒中による死亡率を低下させるような食事パターンの確立が今後の課題である。

文 献

- 1) Drasar, B.S. and Irving, D. : *Brit. J. Cancer*, **27**, 167 (1973)
- 2) Cairns, J. : *Sci. Amer.*, **11**, 64 (1975)
- 3) Wynder, E.L. and Gori, G.B. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **58**, 825 (1977)
- 4) Doll, R. : *Nature*, **265**, 589 (1977)
- 5) 廣畑富雄 : 蛋白質・核酸・酵素, **23**, 412 (1978)
- 6) Doll, R. : *Brit. J. Cancer*, **23**, 1 (1969)
- 7) Segi, M. et al. : Cancer mortality for selected sites in 24 countries, No. 1~6 (1960~1972) Tohoku University
- 8) 瀬木三雄, 松山恒明 : 我国における癌死亡の府県別観察 (1950~59) (1965) 東北大学
- 9) 平山 雄 : ガン予防, その方法と対策 (1979) 講談社現代新書
- 10) Blot, W.J. et al. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **59**, 1407 (1977)
- 11) Blot, W.J. and Fraumeni, J.F. Jr. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **61**, 1017 (1978)
- 12) The Conference on Nutrition in the Causation of Cancer : *Cancer Res.*, **35**, 3235 (1975)
- 13) The Wendell H. Griffith Memorial Symposium on Nutrition and Cancer : *Fed. Proc.*, **35**, 1307 (1976)
- 14) The American Cancer Society and National Cancer Institute National Conference on Nutrition in Cancer : *Cancer*, **43**, 1955 (1979)
- 15) Tannenbaum, A. and Silverstone, H. : *Adv. Cancer Res.*, **1**, 451 (1953)
- 16) Reddy, B.S. et al. : *Adv. Cancer Res.*, **32**, 237 (1980)
- 17) Campbell, T.C. : *Adv. Nutr. Res.*, **2**, 29 (1979)
- 18) Winick, M. ed : Nutrition and Cancer in Current Concepts in Nutrition, No.6, (1977) Wiley-Interscience Publication
- 19) Alcantara, E.N. and Speckmann, E.W. : *Amer. J. Clin. Nutr.*, **29**, 1035 (1976)
- 20) 杉村 隆 : 発がん物質 (1982) 中公新書
- 21) 廣畑富雄, 他 : 栄養と食糧, **33**, 1 (1980)
- 22) Clayton, C.C. and Bauman, C.A. : *Cancer Res.*, **9**, 575 (1949)
- 23) King, J.T. et al. : *Cancer Res.*, **9**, 436 (1949)
- 24) Ross, M.H. and Bras, G. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **47**, 1095 (1971)
- 25) Mulinos, M.G. and Pomerantz, L. : *J. Nutr.*, **19**, 493 (1940)
- 26) Campbell, G.A. et al. : *Endocrinol.*, **100**, 580 (1977)
- 27) Sylvester, P.W. et al. : *Cancer Res.*, **41**, 1384 (1981)
- 28) Shils, M.E. : Modern Nutrition in Health and Disease 5th Ed./Goodhart and Shils eds p. 981 (1973) Lea & Febiger
- 29) Tannenbaum, A. : Nutrition and Cancer (1959) Hoeber-Harper
- 30) Carroll, K.K. and Khor, H.T. : *Lipids*, **6**, 415 (1971)
- 31) De Waard, F. : *Cancer Res.*, **35**, 3351 (1975)
- 32) Miller, A.B. : *Cancer*, **47**, 1109 (1981)

- 33) Zumoff, B. : *Cancer Res.*, **41**, 3805 (1981)
- 34) Boyd, N.F. et al. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **67**, 785 (1981)
- 35) Kirschner, M.A. et al. : *Cancer Res.*, **41**, 3711 (1981)
- 36) De Waard, F. et al. : *Cancer*, **40**, 1269 (1977)
- 37) Tannenbaum, A. and Silverstone, H. : *Cancer Res.*, **9**, 403 (1949)
- 38) Tannenbaum, A. and Silverstone, H. : *Cancer Res.*, **9**, 684 (1949)
- 39) Bullough, W.S. and Eisa, E.A. : *Brit. J. Cancer*, **4**, 321 (1950)
- 40) Carroll, K.K. : *J. Envir. Pathol. Toxicol.*, **3**, 253 (1980)
- 41) Enig, M.G. et al. : *Fed. Proc.*, **37**, 2215 (1978)
- 42) Hopkins, G.J. and Carroll, K.K. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **62**, 1009 (1979)
- 43) Carroll, K.K. and Hopkins, G.J. : *Lipids*, **14**, 155 (1979)
- 44) Pearce, M.L. and Dayton, S. : *Lancet*, **1**, 464 (1971)
- 45) Carroll, K.K. and Khor, H.T. : *Cancer Res.*, **30**, 2260 (1970)
- 46) Hopkins, G.J. and West, C.E. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **58**, 753 (1977)
- 47) Chan, P.-C. and Cohen, L.A. : *Cancer Res.*, **35**, 3384 (1975)
- 48) Mertin, J. : *Brit. Med. J.*, **4**, 357 (1973)
- 49) Kollmorgen, G.M. et al. : *Cancer Res.*, **39**, 3458 (1979)
- 50) Hill, M.J. et al. : *Lancet*, **1**, 95 (1971)
- 51) Harman, D. : *Clin. Res.*, **17**, 125 (1969)
- 52) Carroll, K.K. : Current Concepts in Nutrition, No. 6, p.25 (1977)
- 53) Tannenbaum, A. and Silverstone, H. : *Cancer Res.*, **9**, 162 (1949)
- 54) Carroll, K.K. : *Cancer Res.*, **35**, 3374 (1975)
- 55) Topping, D.C. and Visek, W.J. : *J. Nutr.*, **106**, 1583 (1976)
- 56) Shay, H. et al. : *J. Natl. Cancer Res.*, **33**, 243 (1964)
- 57) Prince, L.O. and Campbell, T.C. : *Cancer Res.*, **42**, 5053 (1982)
- 58) Clinton, S.K. et al. : *J. Nutr.*, **109**, 55 (1979)
- 59) Wynder, E.L. et al. : *Cancer*, **16**, 1461 (1963)
- 60) Burkitt, D.P. : *Cancer*, **28**, 3 (1971)
- 61) Hill, M.J. et al. : *Lancet*, **1**, 472 (1971)
- 62) 光岡知足 : 腸内細菌の話 (1978) 岩波新書
- 63) Wolf, G. : *Nutr. Rev.*, **40**, 257 (1982)
- 64) Wald, N. et al. : *Lancet*, **2**, 813 (1980)
- 65) Kark, J.D. et al. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **66**, 7 (1981)
- 66) Shekelle, R.B. : *Lancet*, **2**, 1185 (1981)
- 67) *Nutr. Rev.*, **40**, 265 (1982)
- 68) Peto, R. et al. : *Nature*, **290**, 201 (1981)
- 69) Bollag, W. : *Eur. J. Cancer*, **8**, 689 (1972)
- 70) Moon, R.C. et al. : *Cancer Res.*, **36**, 2626 (1976)
- 71) Sporn, M.B. et al. : *Science*, **195**, 487 (1977)
- 72) Nettesheim, P. and Williams, M.L. : *Internatl. J. Cancer*, **17**, 351 (1976)
- 73) Sporn, M.B. et al. : *Fed. Proc.*, **35**, 1332 (1976)
- 74) Bollag, W. : *Eur. J. Cancer*, **10**, 731 (1974)
- 75) Grubbs, C.J. et al. : *Cancer Res.*, **37**, 599 (1977)
- 76) Haddox, M.K. and Russell, D.H. : *Cancer Res.*, **39**, 2476 (1979)
- 77) Jetten, A.M. and Jetten, M.E.R. : *Nature*, **278**, 180 (1979)

- 78) Levinson, S.S. and Wolf, G. : *Cancer Res.*, **32**, 2248 (1972)
- 79) Patt, L.M. et al. : *Nature*, **273**, 379 (1978)
- 80) Dennert, G. and Lotan, R. : *Eur. J. Immunol.*, **8**, 23 (1978)
- 81) Lotan, R. : *Biochim. Biophys. Acta*, **605**, 33 (1980)
- 82) Cameron, E. and Pauling, L. : *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **73**, 3685 (1976)
- 83) Basu, T.K. et al. : *Eur. J. Cancer*, **10**, 507 (1974)
- 84) Krasner, N. and Dymock, I.W. : *Brit. J. Cancer*, **30**, 142 (1974)
- 85) Cameron, E. and Pauling, L. : *Oncol.*, **27**, 181 (1973)
- 86) DeClerk, Y.A. and Jones, P.A. : *Cancer Res.*, **40**, 3228 (1980)
- 87) Miglioni, J.A. : *Brit. J. Cancer*, **35**, 448 (1977)
- 88) Endo, H. et al. : *GANN Monogr.*, **17**, 17 (1975)
- 89) Mirvish, S.S. et al. : *Science*, **177**, 65 (1972)
- 90) Marquardt, H. et al. : *Science*, **196**, 1000 (1977)
- 91) Wattenberg, L.W. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **60**, 11 (1978)
- 92) Tannenbaum, S.R. and Mergens, W. : *Ann. New York Acad. Sci.*, **355**, 267 (1980)
- 93) Haber, S.L. and Wissler, R.W. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 774 (1962)
- 94) Epstein, S.S. et al. : *Life Sci.*, **6**, 225 (1967)
- 95) Shamberger, R.J. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **44**, 931 (1970)
- 96) McCay, P.B. et al. : *Cancer Res.*, **41**, 3745 (1981)
- 97) Schrauzer, G.N. : *Adv. Nutr. Res.*, **2**, 219 (1979)
- 98) Clayton, C.C. and Bauman, C.A. : *Cancer Res.*, **9**, 575 (1949)
- 99) Shamberger, R.J. and Rudolph, G. : *Experimentia*, **22**, 116 (1966)
- 100) Schrauzer, G.N. and Ishmael, D. : *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **4**, 441 (1974)
- 101) Jacobs, M.M. et al. : *Cancer Lett.*, **2**, 133 (1977)
- 102) Griffin, A.C. and Jacobs, M.M. : *Cancer Lett.*, **3**, 177 (1977)
- 103) Allaway, W.H. et al. : *Arch. Env. Health*, **16**, 342 (1968)
- 104) McConnell, K.P. et al. : *J. Nutr.*, **105**, 1026 (1975)
- 105) Rotruck, J.T. et al. : *Science*, **179**, 588 (1973)
- 106) Spallholz, J.E. et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **148**, 37 (1975)
- 107) Jacobs, M.M. et al. : *Cancer Lett.*, **2**, 319 (1977)
- 108) Daoud, A.H. and Griffin, A.C. : *Cancer Lett.*, **5**, 231 (1978)
- 109) Griffin, A.C. : *Adv. Cancer. Res.*, **29**, 419 (1979)
- 110) Wattenberg, L.W. : *Adv. Cancer Res.*, **26**, 197 (1978)
- 111) 厚生統計協会 : 国民衛生の動向 昭和57年度版 (1982)